

Dosieraerosole mit Lecithin als oberflächenaktiver Substanz

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Dosieraerosole, die mindestens einen Arzneistoff sowie ein Gemisch aus druckverflüssigtem Isobutan als Treibmittel und Lecithin als oberflächenaktiver Substanz umfassen.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere Dosieraerosole, die mindestens einen antiasthmatisch wirksamen Arzneistoff aus der Gruppe der Glucocorticoide sowie ein Gemisch aus druckverflüssigtem Isobutan als Treibmittel und Lecithin umfassen.

Aerosol-Druckgaspackungen, kurz Dosieraerosole genannt, die unter Verwendung druckverflüssigter oder komprimierter Gase als Treibmittel hergestellt und verwendet werden, sind seit langem bekannt. Solche Dosieraerosole umfassen im allgemeinen einen Druckbehälter, vorzugsweise aus Metall oder Glas mit einer Ventilkonstruktion zur Entnahme des Inhalts und dem eigentlichen, zu versprühenden Mittel, das in den meisten Fällen aus einer Wirkstofflösung sowie einem Treibmittel in Form eines druckverflüssigten Gases oder Gasgemisches besteht. Das druckverflüssigte Gas bzw. die druckverflüssigten Gasgemische sollten idealerweise in jedem Verhältnis mit dem Wirkstoff mischbar sein, so dass eine einzige flüssige Phase entsteht. Alternativ dazu sollte das druckverflüssigte Gas bzw. Gasgemisch eine gut aufzuschüttelnde Suspension bilden, über der sich eine Gasphase bildet. Je nach enthaltenem Wirkstoff werden die Dosieraerosole im kosmetischen oder medizinischen Bereich,

aber auch als Raumspray, Insektizidspray oder ähnliches eingesetzt.

Die Treibmittel von Dosieraerosolen haben besondere Anforderungen zu erfüllen. Sie dürfen mit den Bestandteilen der Wirkstofflösung keine Reaktion eingehen. Die Treibmittel dürfen auch nicht irritierend und nicht toxisch sein. Als besonders gut geeignete Treibmittel hatten sich Fluorchlorkohlenwasserstoffe erwiesen. Aufgrund ihrer Ozon abbauenden Wirkung war es jedoch notwendig, alternative Treibmittel zu entwickeln. Die alternativen Treibmittel müssen jedoch qualitativ den Fluorchlorkohlenwasserstoffen entsprechen, d. h. sie müssen vor allem gesundheitlich unbedenklich und zudem ökologisch verträglich sein. Zunächst wurden teilhalogenierte Fluorchlorkohlenwasserstoffe als Ersatztreibmittel propagiert, jedoch weisen auch sie noch immer eine inakzeptabel hohe Ozon abbauende Wirkung auf.

In der DE 41 32 176 werden Dosieraerosole zur Verabreichung von Isoprenalin-Abkömmlingen, den so genannten  $\beta$ -Sympathomimetika, oder dem nichtsteroidalen Entzündungshemmer DNCG offenbart, bei denen Isobutan als Treibmittel verwendet wird.

In der DE 199 11 064 werden Dosieraerosole mit broncholytischen und/oder entzündungshemmenden Wirkstoffen aus der Gruppe der Glucocorticoide mit Isobutan als Treibmittel und Ölsäure oder Span 85 als oberflächenaktive Substanzen beschrieben. Diese Dosieraerosole weisen jedoch die Nachteile einer nicht zufrieden stellenden Resuspendierbar-

keit und zu schnellen Sedimentation des Wirkstoffs in dem Treibmittel auf.

Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Dosieraerosol für Arzneistoffe, insbesondere für antiasthmatisch wirksame Arzneistoffe aus der Gruppe der Glucocorticoide bereitzustellen, das die Nachteile der aus DE 199 11 064 bekannten Dosieraerosole nicht aufweist.

Überraschenderweise wurde festgestellt, dass der Hilfsstoff Lecithin zu einer deutlichen Verbesserung der Resuspendierbarkeit von Arzneistoffen, insbesondere von Glucocorticoiden in Isobutan führt.

Lecithine sind Glycero-Phospholipide, die aus Fettsäuren, Glycerol, Phosphorsäure und Cholin gebildet werden. Natürlich vorkommende Lecithine sind Derivate der 1,2-Diacyl-sn-glycerol-3-Phosphorsäure. Bei Extraktion aus biologischem Material wird immer eine Mischung von Lecithinen erhalten, die sich durch die unterschiedlichen Fettsäurereste voneinander unterscheiden.

Das erfindungsgemäß bevorzugte Lecithin ist Sojalecithin, das als Emulgator in der pharmazeutischen Industrie bereits vielfach eingesetzt wird.

Beim Vergleich des Sedimentationsverhaltens von Arzneistoffsuspensionen in Isobutan unter Zusatz von Sojalecithin oder verschiedenen, üblicherweise für die Herstellung von antiasthmatischen Dosieraerosolen eingesetzten oberflächenaktiven Substanzen wurde, wie aus dem nachfolgenden Bei-

spiel ersichtlich wird, beobachtet, dass die Arzneistoff-suspension mit Sojalecithin 10 mal solange zur Sedimentation benötigte wie eine Arzneistoffsuspension mit Ölsäure und 5 mal solange wie eine Arzneistoffsuspension mit Span 85.

Bei weiteren Versuchen, in denen das Verhältnis von Arzneistoff zu Sojalecithin 1:2, 1:1 oder 1:0,5 betrug, wurden keine Unterschiede in den Sedimentationszeiten beobachtet, so dass vorteilhafterweise ein Verhältnis von Arzneistoff zu Sojalecithin von 1:0,5 gewählt werden kann.

#### Beispiel

Vergleich des Suspensionsverhaltens von Arzneistoffsuspensionen in Isobutan bei Verwendung verschiedener oberflächenaktiver Substanzen.

	Relative Sedimentation
Glucocorticoid : Ölsäure (100:1)	1
Glucocorticoid : Span 85 (1:1)	2
Glucocorticoid : Sojalecithin (1:2)	10
Glucocorticoid : Sojalecithin (1:1)	10
Glucocorticoid : Sojalecithin (1:0,5)	10

In weiteren Versuchen haben sich die nachfolgenden Rezepturbilder als besonders vorteilhaft herausgestellt:

Rezepturbild 1:	Glucocorticoid	0,1%	-	0,2%
	Lecithin	0,05%	-	0,4%
	Isobutan	99,85%	-	99,4%

Rezepturbild 2:	Glucocorticoid	0,5%	-	1,0%
	Lecithin	0,25%	-	4,0%
	Isobutan	99,75%	-	95,0%

Für das Glucocorticoid Beclomethasondipropionat wurde das folgende Rezepturbild als günstig gefunden:

Rezepturbild 3:	Beclomethason	0,1%	-	2,5%
	Sojalecithin	0,05%	-	5,0%
	Isobutan	99,85%	-	92,5%

Für Budesonid erwies sich das folgende Rezepturbild als äußerst günstig:

Rezepturbild 4:	Budesonid	0,1%	-	2,5%
	Sojalecithin	0,05%	-	5,0%
	Isobutan	99,85%	-	92,5%

Alle Mengenangaben beziehen sich auf Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen Aerosole können durch Mischen der verschiedenen Bestandteile unter Bedingungen, bei denen das Treibmittel und das oberflächenaktive Mittel flüssig sind

und der Wirkstoff in fester Phase vorliegt, hergestellt werden.

Die Arzneistoffsuspension wird durch das Ventil unter Druck in die verclinchte Dose, die zu Beginn des Füllvorgangs Raumtemperatur hat, gefüllt. Die Suspension hat eine Temperatur von ca.  $-10$  bis  $+10^{\circ}\text{C}$ . Anschließend wird mit dem Treibmittel nachgefüllt und so das Ventil gleichzeitig gereinigt.

Die erfindungsgemäßen Dosieraerosole können bei der Behandlung von Mensch und Tier, insbesondere bei der Behandlung allergischer Erkrankungen der Luftwege wie Asthma oder allergischer Rhinitis (Heuschnupfen), vorzugsweise durch orale oder nasale Inhalation eingesetzt werden.

## Ansprüche

1. Dosieraerosol mit zumindest einem Arzneistoff, druckverflüssigtem Isobutan als Treibmittel und Lecithin als oberflächenaktiver Substanz.

2. Dosieraerosol nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff ein Glucocorticoid ist, wobei das Glucocorticoid vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Cortisol, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon, Prednyliden, Fluocortolon, Paramethason, Dexamethason, Betamethason, Flunisolid, Fluticason, Beclometason, Budesonid und/oder deren antiasthmatisch wirksamen Derivaten und/oder deren Mischungen besteht.

3. Dosieraerosol nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es dem Rezepturbild

Glucocorticoid	0,1%	-	0,2%
Lecithin	0,05%	-	0,4%
Isobutan	99,85%	-	99,4%

entspricht.

4. Dosieraerosol nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es dem Rezepturbild

Glucocorticoid	0,5%	-	1,0%
Lecithin	0,25%	-	4,0%
Isobutan	99,75%	-	95,0%

entspricht.

5. Dosieraerosol nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Lecithin Sojalecithin ist.

6. Dosieraerosol nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es dem Rezepturbild

Beclomethason	0,1%	-	2,5%
Sojalecithin	0,05%	-	5,0%
Isobutan	99,85%	-	92,5%

entspricht.

7. Dosieraerosol nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es dem Rezepturbild

Budesonid	0,1%	-	2,5%
Sojalecithin	0,05%	-	5,0%
Isobutan	99,85%	-	92,5%

entspricht.

8. Dosieraerosol nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Glucocorticoid zu Sojalecithin 1:2, vorzugsweise 1:1 und besonders bevorzugt 1:0,5 beträgt.

9. Dosieraerosol nach einem der vorangehenden Ansprüche, zur Behandlung allergischer Erkrankungen bei Mensch und Tier, vorzugsweise zur Inhalationsbehandlung allergischer Erkrankungen der Luftwege.

10. Dosieraerosol nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von Asthma oder allergischer Rhinitis.



### Zusammenfassung

Ein Dosieraerosol enthält zumindest einen Arzneistoff, druckverflüssigtes Isobutan als Treibmittel und Lecithin als oberflächenaktive Substanz.